

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ТОНУСА СОСУДОВ СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Цвирко И.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Изучение механизмов развития септического шока представляется весьма актуальным, так как смертность при этой форме патологии сохраняется на высоком уровне и составляет до 70% [3]. В этих условиях от характера коронарного кровотока и сократительной активности миокарда зависит возможность прогрессирования септического шока и перехода его в необратимую стадию. Механизмы нарушений тонуса коронарных сосудов при септическом шоке не вполне изучены.

Цель исследования – изучить характер и механизмы нарушений тонуса коронарных сосудов при экспериментальном септическом шоке у крыс.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 156 крысах-самках линии Вистар массой 200-250 граммов, распределенных на следующие группы: (1) – контрольная; (2) – «CLP-шок» (cecal ligation punctation). Септический шок моделировали следующим образом: под ментубуловым наркозом через разрез в передней брюшной стенке извлекали слепую кишку, накладывали на нее лигатуру ниже илеоцекального угла и дважды пунктировали слепую кишку. Затем рану ушивали. Характер нарушения тонуса коронарных сосудов оценивали через 24 часа после пунктирования слепой кишки. В первой серии экспериментов изолированное по методу Лангендорфа сердце крысы перфузировали в условиях ступенчатого увеличения объемной скорости потока (4, 7, 11, 18 мл/мин) стандартным раствором Кребса-Хензеляйта, аэрированного карбогеном. Коронарное перфузионное давление (КПД) измеряли при помощи датчика ЕМТ-34 электроманометра ЕМТ-311 («Мингограф-81»), соединенного с системой перфузии сердца вблизи аорты.

В части экспериментов до начала ступенчатого повышения объемной скорости коронарного потока интрааортально вводили N-ацетилцистеин (N-АЦ, 10 мМ в объеме 0,1 мл.) в течение 1 минуты. Перфузию изолированного сердца крыс проводили в условиях как интактной NO-синтазы, так и при ее ингибировании посредством добавления в перфузионный раствор L-NAME (60 мкМ/л).

Во второй серии экспериментов изучали сократительный ответ препарата кольца аорты на действие простагландина $F_{2\alpha}$ (PG $F_{2\alpha}$) в условиях (а) интактной NO-синтазы; (б) при ее ингибировании L-NAME; (в) в условиях ингибирования NO-синтазы и блокады циклооксигеназы индометацином (10^{-5} М); (г) при добавлении в перфузионный раствор сквенджера супероксид-аниона тирона (10мМ/л) и (д) при совместном использовании L-NAME, индометацина и тирона.

Непосредственно перед извлечением сердца измеряли среднее артериальное давление (САД) в левой сонной артерии и регистрировали частоту

сердечных сокращений (ЧСС). Содержание продуктов деградации оксида азота – нитратов/нитритов в плазме крови крыс определяли спектрофотометрически с использованием реактива Грисса. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в ткани сердца определяли спектрофотометрически. Цифровой материал обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Экспериментальное повреждение слепой кишки у крыс приводило к развитию у них септического шока, о чем свидетельствует достоверное снижение среднего артериального давления ($66,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. против $112,3 \pm 8,4$ мм рт. ст. в контроле) и увеличение частоты сердечных сокращений (266 ± 12 против 221 ± 14 в контроле). При этом возрастала продукция оксида азота в организме, что подтверждает увеличение содержания продуктов деградации оксида азота – нитратов/нитритов в плазме крови (на 63%, по сравнению с контролем). В миокарде крыс группы «CLP-шок» достоверно возрастало содержание ДК и МДА – на 130 и 95%, соответственно, по сравнению с контролем. Экспериментальный септический шок приводил к гибели 35% крыс в течение 24 часов с момента его моделирования.

При перфузии изолированного сердца крыс в условиях ступенчатого увеличения объемной скорости перфузии было установлено, что в условиях CLP-шока исходное коронарное перфузионное давление было достоверно ниже контрольного и составляло $11,1 \pm 0,7$ мм рт. ст. против $20,9 \pm 1,5$ мм рт. ст. в контроле. Ступенчатое повышение объемной скорости коронарной перфузии в группе «CLP-шок» также сопровождалось достоверно меньшим приростом коронарного перфузионного давления, по сравнению с контролем. Спустя 24 часа после пунктирования слепой кишки было выявлено и снижение сократительного ответа препарата кольца аорты в ответ на действие простагландина $F_{2\alpha}$. Это свидетельствует о снижении тонуса сосудов сердца при экспериментальном септическом шоке. Добавление ингибитора NO-синтазы в перфузионный раствор приводило к росту коронарного перфузионного давления как в контроле, так и в группе «CLP-шок». Однако, в опытной группе степень этого прироста была менее выраженной, и величины коронарного перфузионного давления были достоверно меньшими, чем при ингибировании NO-синтазы в контроле. Сократительный ответ препарата кольца аорты в ответ на действие $PG F_{2\alpha}$ в условиях ингибирования NO-синтазы был также менее выражен. Добавление индометацина не приводило к повышению сократительного ответа кольца аорты в этих условиях. Ранее было показано, что при CLP-сепсисе отмечается менее выраженная реакция коронарных сосудов в ответ перфузию сердца гиперкальциевым раствором [1]. Следовательно, снижение тонуса сосудов сердца при экспериментальном шоке может быть вызвано как усилением продукции оксида азота в этих сосудах, так и нарушением сократительной активности гладкомышечных клеток сосудов сердца.

Добавление N-АЦ в перфузионный раствор приводило к увеличению прироста коронарного перфузионного давления в контроле. После CLP-шока N-ацетилцистеин практически не оказывал влияния на величины коронарного перфузионного давления. При этом ингибитор NO-синтазы способствовал увеличению прироста коронарного перфузионного давления в контроле в ответ на N-АЦ, но ограничивал степень прироста коронарного перфузионного давления в

группе «CLP-шок» при добавлении в перфузионный раствор N-ацетилцистеина. Полученные результаты свидетельствуют о разном влиянии N-ацетилцистеина на тонус коронарных сосудов в физиологических условиях и при «окислительном» и «нитрозилирующем» стрессе в миокарде, наблюдавшемся при экспериментальном септическом шоке. Вероятно, уменьшение прироста коронарного перфузионного давления в группе «CLP-шок» при добавлении N-АЦ на фоне ингибированной NO-синтазы объясняется вытеснением NO из его депо, формирование которого в кровеносных сосудах при септическом шоке уже доказано [2]. При этом в ответ на PG F_{2α} в условиях ингибирования NO-синтазы, циклооксигеназы и добавления тирона в перфузионный раствор сократительный ответ препарата кольца аорты после CLP-шока не восстанавливался. Вероятно, «окислительный» и «нитрозилирующий» стресс, развивающиеся после пунктирования слепой кишки, вызывали нарушения сократительной активности гладкомышечных клеток сосудов сердца.

Литература:

1. Цвирко И.А., Беляева Л.Е., Жукова Е.В. Нарушение тонуса коронарных сосудов при моделировании экспериментального полимикробного сепсиса // Актуал. вопросы совр. мед.-ны. Мат-лы конф. студентов и молодых ученых ВГМУ.-Витебск, 2004 - С. 14-16.
2. Muller B., Kleshyov A.L., Alencar J.L., et al. Nitric oxide transport and storage in the cardiovascular system // Ann. N Y Acad. Sci. – 2002. – Vol. 962. – P. 131-139.
3. Russel J A. Management of sepsis // NEJM. – 2006. – Vol. 355. – P. 1699-1713.